

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis

Appendix

I detta appendix presenteras detaljerade data från de viktigaste randomiserade placebokontrollerade prövningarna. Huvudpublikationen har angivits som referens, men i enstaka fall har även data som redovisats i en senare publikation tabellerats.

Endast prövningar med fler än 30 patienter har inkluderats i tabellerna. Inkluderade studier har bedömts av två oberoende granskare. Vid granskningen har en mall av Jadads typ [49] använts för att bedöma intern validitet, extern validitet och precision. Den sammanfattande bedömningen av studiekvalitet för respektive prövning är angiven i Tabell C.

Vid tabellering av data har PASI 50, 75 och 90 omräknats enligt intention to treat (ITT). För dermatology life quality index (DLQI) har omräkning inte kunnat ske utan värdena är de som uppgivits i den aktuella artikeln.

Granskning av artiklar inklusive bevisvärdesgradering och tabellering av data har genomförts av **Bo Freyschuss**, projektledare, med dr och överläkare, och **Martin Essen-Möller**, med kand.

Referenser

12. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
13. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
14. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32; discussion 1632.
15. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A et al; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
16. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
17. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
18. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N et al; Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
19. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH et al; Efalizumab Study Group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
20. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I et al; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-33.
21. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8.
22. Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB et al; Efalizumab Study Group. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol* 2006;45:605-14.
23. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:170-81.
24. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-60.
49. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
50. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-8.

Tabell A beskriver studiernas inklusionskriterier, vilka är mycket likartade i samtliga prövningar utom Dubertret 2006 där endast en "high need"-population tabellerats.

Drug	Author Year Ref	Intervention	Study design						Washout
			Primary end- point at time	Inclusion criteria					
				Age	Previous or candidate for systemic or phototherapy	PASI	BSA	Clinically stable	
Infliximab	Gottlieb 2004 [12]	Placebo 3 mg/kg IV inf 5 mg/kg IV inf	10 weeks	≥18 yrs	Phototherapy or systemic	≥12	>10%	Yes	Systemic or light therapy: 1 month; Topical therapy: 2 wks
	Reich 2005 [13]	Placebo 5 mg/kg IV inf	10 weeks	≥18 yrs	Systemic	≥12	>10%	Yes	Systemic therapy: 1 month; Topical therapy: 2 wks
Etanercept	Leonardi 2003 [15]	Placebo 25 mg/wk SC 25 mg 2/wk SC 50 mg 2/wk SC	12 weeks	≥18 yrs	Phototherapy or systemic	≥10	>10%	Yes	
	Gottlieb 2003 [14]	Placebo 25 mg 2/wk SC	12 weeks	≥18 yrs	Phototherapy or systemic		>10%	Yes	Systemic therapy & PUVA: 4 wks; Retinoids etc: 2 wks
	Papp 2005 [16]	Placebo 25 mg 2/wk SC 50 mg 2/wk SC	12 weeks	≥18 yrs	Phototherapy or systemic	≥10	>10%	Yes	Systemic therapy, PUVA: 4 wks; Retinoids, UVB etc: 2 wks
	Tyring 2006 [17]	Placebo 50 mg 2/wk SC	12 weeks	≥18 yrs	Phototherapy or systemic	≥10	>10%	Yes	Systemic therapy: 1 month; Topical therapy: 2 wks
Efalizumab	Gordon 2003, [18] Menter 2005, [21]	Placebo 1 mg/kg/wk SC	12 weeks	18–75 yrs	Systemic	≥12	>10%	Yes	Systemic therapy: 4 wks; PUVA, UVB, topical therapy: 2 wks
	Leonardi 2005 [20]	Placebo 1 mg/kg/wk SC 2 mg/kg/wk SC	12 weeks	18–70 yrs	Systemic	≥12	>10%	3 months	Systemic therapy, PUVA: 4 wks
	Lebwohl 2003 [19]	Placebo 1 mg/kg/wk SC 2 mg/kg/wk SC	12 weeks	18–70 yrs	Systemic	≥12	>10%	3 months	Systemic therapy: 1 month; Topical therapy: 2 wks
	Papp 2006 [22]	Placebo 1 mg/kg/wk SC	12 weeks	18–75 yrs	Systemic	≥12	>10%	Yes	Systemic therapy: 4 wks; Topical therapy, UVB: 2 wks
	Dubertret 2006 [23]	Placebo 1 mg/kg/wk SC	12 weeks	18–75 yrs	High-need patients	≥12	>10%	Yes	Systemic therapy: 4 wks; Topical therapy: 2 wks

BSA = body surface area affected; **PASI** = psoriasis area and severity index; **IV inf** = intravenous infusion; **SC** = subcutaneously

Tabell B beskriver patientdata vid inklusion. Studiepopulationerna var likartade och inga skillnader av betydelse föreligger mellan placebo- och behandlingsgrupperna i någon studie. Dubertret 2006 skiljer sig något i studiepopulation då den huvudsakligen inkluderat patienter som haft otillräcklig effekt, biverkningar eller kontraindikation mot minst två andra systembehandlingar eller PUVA.

Drug	Author Year, ref	Intervention	Base line data																
			Demographic data				Disease characteristics						Previous treatment (% of pat)						
			Pat no	Age (yrs)	% male	% white	Duration (yrs)	PASI	BSA (%)	PA (%)	PGA	DLQI	Systemic				Photo-therapy		Biologics
													Methotrexate	Cyclosporine	Oral retinoids	Corticosteroids	PUVA	UVB	
Infliximab	Gottlieb 2004, [12]	Placebo	51	45	61		16	18	26	17		14	82				67		31
		3 mg/kg IV inf	99	45	71		18	20	29	32		11	87				70		32
		5 mg/kg IV inf	99	44	74		16	20	25	29		12	89				69		33
	Reich 2005, [13]	Placebo	77	44	79		17	23	34	29		12	46	21	39		46	71	
		5 mg/kg IV inf	301	43	69		19	23	34	31		13	42	33	27		43	65	
Etanercept	Leonardi 2003, [15]	Placebo	166	46	63	90	18	18	29	22		13	76						
		25 mg/wk SC	160	44	74	85	19	18	28			12							
		25 mg 2/wk SC	162	45	67	85	18	18	28			13							
		50 mg 2/wk SC	164	45	65	87	19	18	30			11							
	Gottlieb 2003, [14]	Placebo	55	46	67	95	20	20	34	35	2.9		36	16	24	9	42	47	
		25 mg 2/wk SC	57	48	58	89	23	18	30	28	2.8		39	7	25	14	37	47	
	Papp 2005, [16]	Placebo	193	44	64	91	18	16	20	26			39	16	24		34	61	
		25 mg 2/wk SC	196	46	65	92	22	17	23	28			35	15	26		35	57	
		50 mg 2/wk SC	194	44	67	89	18	16	25	26			38	18	23		32	57	
	Tyring 2006, [17]	Placebo	309	46	70	88	20	18	27	33		12							
		50 mg 2/wk SC	311	46	65	90	20	18	27	35		12							
Efalizumab	Gordon 2003, [18] Menter 2005, [21]	Placebo	187	45	71	89	19	19	27			12	74						
		1 mg/kg/wk SC	369	45	68	90	19	19	28			12	77						
	Leonardi 2005, [20]	Placebo	170	42	73		18	19	29				54						
		1 mg/kg/wk SC	162	45	73		19	19	30				55						
		2 mg/kg/wk SC	166	46	71		17	19	30				56						
	Lebwohl 2003, [19]	Placebo	122	46	65		19	20					67						
		1 mg/kg/wk SC	232																
		2 mg/kg/wk SC	243																
	Papp 2006, [22]	Placebo	236	46	59	91	18	19	27				74						
		1 mg/kg/wk SC	450	46	67	92	18	19	28				73						
	Dubertret 2006, [23]	Placebo	184	46	68		22	24	38				99						
		1 mg/kg/wk SC	342	45	67		20	25	38				99						

BSA = body surface area affected; DLQI = dermatology life quality index; PA = psoriasis arthritis; PASI = psoriasis area and severity index; PGA = physician global assessment; IV inf = intravenous infusion; SC = subcutaneously

Tabell C beskriver resultaten av behandlingarna för olika effektmått och tidpunkterna 10–12 veckor och 24 veckor. Endast Reich 2005 har data efter vecka 24, vilka inte har tabellerats av utrymmesskal. PASI 90, PASI 50 och PASI 75, som är primärt effektmått, har i de flesta publikationer beräknats enligt intention to treat (ITT), men i annat fall omräknats av oss. I vissa fall har vår beräkning skilt sig från den publicerade. Vi har då beräknat ITT baserat på det ursprungliga patientantalet under antagandet att patienter som fallit ur studien inte har behandlingseffekt. Övriga data såsom PGA och DLQI har hämtats enbart från publikationerna utan egen ITT-beräkning. Tomma rutor innebär att data inte rapporterats eller att PASI inte kunnat beräknas utefter ITT.

Drug	Author Year, ref	Intervention	Outcome at time											Quality of trial
			Primary endpoint time (etanercept and efalizumab: 12 wks; infliximab: 10 wks)									24 wks		
			% of pat com- pleted	mean PASI	DLQI	PASI 90 (%)	PASI 75 (%)	PASI 50 (%)	PGA min or clear (%)	% improve- ment, mean		PASI 75 (%)	% impr DLQI	
								PASI	DLQI					
Infliximab	Gottlieb 2004, [12] Feldman 2005, [24]	Placebo	ITT		10	2.0	5.9	22	10		19			Good
		3 mg/kg IV inf	ITT		2	46	72	84	72		72			
		5 mg/kg IV inf	ITT		1	57	88	97	90		79			
	Reich 2005, [13] Reich 2006, [50]	Placebo	>88		11	1.3	2.6	7.8	3.9	6.1	3.3	4	1.7	Good
		5 mg/kg IV inf	>88		2.4	57	80	91	83	86	81	75	78	
Etanercept	Leonardi 2003, [15]	Placebo	94	16		1	4	14	5	14	11			Good
		25 mg/wk SC				3	14	41	23	41	47	25		
		25 mg 2/wk SC				12	34	58	34	53	51	44		
		50 mg 2/wk SC		6.5		22	49	74	49	64	61	59		
	Gottlieb 2003, [14]	Placebo	73			0	1.8	11			10	5	7	Good
		25 mg 2/wk SC	93			10	30	70			61	56	64	
	Papp 2005, [16]	Placebo	92	15.6		1	3	9	4	0.2	6			Good
		25 mg 2/wk SC	97	6.2		11	34	64	39	57	65	45		
		50 mg 2/wk SC	98	4.5		21	49	77	57	68	70	54*		
	Tyring 2006, [17]	Placebo	94		9.4	1	5	14			22			Good
		50 mg 2/wk SC	98		3.7	21	47	74			69			
Efalizumab	Gordon 2003, [18] Menter 2005, [21]	Placebo	94			0.5	4.3	14		19	14			Good
		1 mg/kg/wk SC	93			5	27	59		52	47	44	49	
	Leonardi 2005, [20]	Placebo	89			1.2	2.4	15	2.9		16			Good
		1 mg/kg/wk SC	92			12	39	61	32		47			
		2 mg/kg/wk SC	87			4.8	26	51	22					
	Lebwohl 2003, [19]	Placebo	91	17		0	5	16		17	12			Good
		1 mg/kg/wk SC	91	9		4	22	52		51	45			
		2 mg/kg/wk SC	93			6	28	57		52				
	Papp 2006, [22]	Placebo	93				3	14	4.2					Good
		1 mg/kg/wk SC	94				24	52	20					
	Dubertret 2006, [23]	Placebo	93				2.7	12	2.7	7.6				Good
		1 mg/kg/wk SC	90				30	52	21	46				

* 25 mg x 2 during wk 12–24

DLQI = dermatology life and quality index; **PASI** = psoriasis area and severity index; **PASI 50/70/90** = innebär att patientens poäng på PASI-skalan minskat/förbättrats med minst 50/70/90 procent efter insatt behandling; **IV inf** = intravenous infusion; **SC** = subcutaneously